

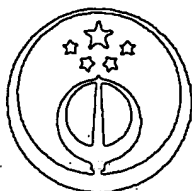
Azierythromycin crystal and its preparation method

Patent number: CN1114960
Publication date: 1996-01-17
Inventor: JIAXIANG SHEN (CN); MAOHUA HUANG (CN);
QUANLAI SONG (CN)
Applicant: JICAI MEDICINE INST BEIJING (CN)
Classification:
- **international:** C07H17/08; C07H1/06; A61K31/70
- **european:**
Application number: CN19940119821 19941125
Priority number(s): CN19940119821 19941125; CN19930120880 19931210

Abstract of CN1114960

A new azierythromycin crystal, its preparing process, its medicinal preparation and usage are disclosed.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94119821.9

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1996年1月17日

C07H 17/08

[22]申请日 94.11.25

[30]优先权

[32]93.12.10[33]CN[31]93120880.7

[71]申请人 北京市森才药物研究所

地址 100083北京市西城区学院路38号

[72]发明人 宋金荣 黄茂华 沈文祥

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐伟杰

C07H 1/06 A61K 31/70

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一种新的阿齐红霉素结晶及其制备方法

[57]摘要

本发明涉及一种新的阿齐红霉素结晶,其制备方法及其用于制备药物制剂的用途。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 一种新的阿齐红霉素结晶，其特征在于所含水份为非结晶水，在室温条件下含水量相对稳定在4—6%。

2. 权利要求1的阿齐红霉素结晶，其特征在于：具有如下热化学特征：热重分析(TGA)在30—120℃间呈近乎直线均匀失重，一般在100℃时失重约3.1—3.3%，到140℃时失重4.2—5.2%，热差分析(DSC)主吸热峰在133—135℃或142—144℃。

3. 制备权利要求1要求的阿齐红霉素结晶的方法，该方法包括：将阿齐红霉素自水溶性有机溶剂和水中结晶。

4. 权利要求3的方法，其中权利要求1的阿齐红霉素结晶是将阿齐红霉素在水溶性有机溶剂和水的混合物中结晶得到的。

5. 权利要求3的方法，其中权利要求1的阿齐红霉素结晶是将阿齐红霉素先溶于水溶性有机溶剂，然后再加水析出结晶得到的。

6. 权利要求4或5的方法，其中阿齐红霉素：水溶性有机溶剂：水的摩尔比为1:10—150;30—1500。

7. 权利要求3的方法，其中水溶性有机溶剂选自：甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮、N,N—二甲基甲酰胺，N,N—二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、环丁砷、六甲基磷酰胺、乙腈、二氧六环、乙二

醇、二甲醚、吡啶或它们的混合物。

8. 权利要求 7 的方法，其中水溶性有机溶剂选自：乙醇或丙酮。

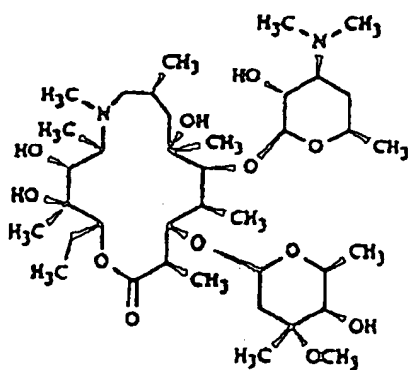
9. 权利要求 1 的阿齐红霉素结晶用于制备药物制剂的方法，其中包括将权利要求 1 的阿齐红霉素结晶直接与少量润滑剂、赋形剂或载体混合，制成常规药物制剂。

说 明 书

一种新的阿齐红霉素结晶及其制备方法

本发明涉及一种新的阿齐红霉素结晶、其制备方法及其用于制备药物制剂的用途。更具体讲，本发明涉及的是一种具有优良流动性和在室温条件下其含水量相对稳定在4~6%的阿齐红霉素结晶，该结晶的制备方法及其用于制备药物制剂的用途。

阿齐红霉素(化学名称为:9-脱氧-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素A)衍生自红霉素A,是一种广谱抗生素。阿齐红霉素与红霉素相比,具有抗菌谱广、耐酸、利于口服、药物动力学特性理想等优点。阿齐红霉素的化学结构式如下:



上面结构式所示的阿齐红霉素是一已知化合物。美国专利 US 4,517,359(1985)披露了一种制备阿齐红霉素结晶的方法,但未涉及晶型、水份含量和结晶水。据后来的欧洲专利 EP 0 298,650

B(1992) 所称, 在该专利使用的条件下, 阿齐红霉素自乙醇-水中析出时为阿齐红霉素-水合物结晶; 而由于其具有吸湿性, 在制剂制作过程中“特别难于操作”。为此, 该专利披露了一种较阿齐红霉素-水合物更稳定的阿齐红霉素二水合物及其制备方法。不过根据我们的实验和检测, 由该方法制出的阿齐红霉素二水合物晶型过细, 流动性不好, 不利直接用于制剂制作; 而且其结晶水也不稳定, 在制作制剂过程中易于失去, 以致其制剂与原料不同, 并不显示二水合物应有的特征。此外, 该方法所使用的四氢呋喃及 $C_6 \sim C_7$ 脂肪烃试剂较贵, 而四氢呋喃及 $C_6 \sim C_7$ 脂肪烃试剂之间的沸点相差较小, 溶剂回收困难, 很不经济。

本发明的目的是寻找一种具有更好流动性、含水量相对稳定、并可直接用于制剂的新的阿齐红霉素结晶, 及其更简单、经济的制备方法。

本发明者经对包括 EP 0 298, 650 B 在内的多种结晶方法进行了广泛深入的研究, 出人意料地发现: 在控制条件下将阿齐红霉素直接自水溶性有机溶剂和水的混合物中结晶, 完全可以得一种新的含水量相对稳定的阿齐红霉素结晶, 业已证明其所含水分为非结晶水。该结晶具有良好的流动性, 可直接用于药物的制剂、如胶浆和颗粒剂中, 从而改善了制剂的性能。本发明基于上述发现得以完成。

本发明的第一个目的是涉及一种新的阿齐红霉素结晶, 其具

有良好的流动性和相对稳定的非结晶水含量。当直接用于药物制剂的制备时，热化学性质无可测及的改变。

更具体讲，本发明新的阿齐红霉素结晶含有4~6%的水，业已证明其所含水分为非结晶水。该结晶与EP 0298,650 B所称的阿齐红霉素二水合物不同，具有特征如下：

红外吸收：

IR(KBr) : 3429, 2969, 2936, 2829, 1723, 1646, 1459, 1380, 1331, 1316, 1279, 1256, 1183, 1136, 1093, 1053, 1016, 996, 958, 940, 900, 857, 841, 795, 726, 701, 646 cm^{-1}

比旋度：

$[\alpha]^{20}_D = -45.0$ ($C = 2$, 无水乙醇)

热重分析(TGA)：

随温度升高(20℃/分钟)样品重量在30~120℃间呈近乎直线均匀失重，一般在100℃时失重约3.1~3.3%，到140℃时失重4.2~5.2%。

热差分析(DSC)：

随温度升高(20℃/分钟)，在70~100℃间可见宽广低矮凸起，表明轻微均匀吸热；主吸热峰在133~135℃或142~144℃。

X-射线衍射(XRD)：

$I/I_0 > 10$ 的主要峰(三次平均值)：

峰序号	2 Theta (± 0.060)	FWHM	d-值	强度	I/I ₀
3	7.850	0.165	11.2388	21967	15
5	9.810	0.188	8.9996	132002	100
7	11.190	0.188	7.8936	20574	19
15	15.330	0.212	5.7788	18321	15
26	19.970	0.165	4.4447	14010	10
27	20.460	0.188	4.3372	15642	12

本发明新的阿齐红霉素结晶的含水量稳定性实验将在后面的实施例中予以描述。

本发明第二个目的涉及的是制备本发明新的阿齐红霉素结晶的方法，其包括：将阿齐红霉素自水溶性有机溶剂和水的混合物中结晶。

更具体讲，本发明的方法是将阿齐红霉素溶于热有机溶剂和水的混合物中，然后缓慢冷却直到析出结晶；或将阿齐红霉素溶于有机溶剂，然后缓慢加水直至析出结晶。阿齐红霉素的溶解温度和本发明新的阿齐红霉素结晶的结晶温度，一般自室温至溶剂沸点，优选室温；有机溶剂用量以能使阿齐红霉素全部溶解为准，所用水的量以能使大部分结晶（85%以上）析出为准。一般阿齐红霉素：有机溶剂：水（摩尔比）为1:10~150:30~1500。最后滤集结晶，并在控制条件下室温真空干燥至含水量4~6%。

在本发明方法中使用的水溶性有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、环丁砷、六甲基磷酰胺、乙腈、二氧六环、乙二醇二甲醚、吡啶以及它们的混合物，其中优选丙酮。

本发明第三个目的涉及的是本发明新的阿齐红霉素结晶在制备药剂中的应用，包括将本发明新的阿齐红霉素结晶直接用于制备抗生素制剂，如胶囊中。

下面的实施例用于进一步描述本发明，但并不意味着本发明仅限于此。

一. 高湿度下含水量稳定实验：

将本发明新的阿齐红霉素结晶于相对湿度 75% 和相对湿度 92.5% 下室温放置，分别在 0, 72, 144 和 240 小时检测结晶中水份的变化。于相同条件下，用专利 EP 0 298,650 B 方法制备的阿齐红霉素二水合物结晶作对照做同样实验，结果见下表：

本发明新的阿齐红霉素结晶(A) 与阿齐红霉素二水化合物结晶(B)的 含水量稳定性实验

时间 (小时)	相对湿度 75%		相对湿度 92.5%	
	A的水份 (%)	B的水份 (%)	A的水份 (%)	B的水份 (%)
0	4.94	4.60	4.94	4.60
72	5.07	4.70	5.15	4.80
144	5.31	4.85	5.51	4.98
240	5.50	5.05	5.75	5.25

由上表数据可以看到：本发明的新阿齐红霉素结晶在含水量稳定性上与阿齐红霉素二水合物结晶相近。即使在 92.5% 的高相对湿度条件下长期放置，水含量自约 5% 上升不多，仍在规定的 6% 限度之内，完全能满足制剂操作的要求。

二. 制备实施例—结晶的制备

(一) 本发明的新阿齐红霉素结晶的制备 (方法一)

将阿齐红霉素 (100g, 水含量 3.5%, 基本上按美国专利 US 4,517,359 制备) 在 55°C 溶于 500ml 丙酮和 500ml 水的混合液中, 1 小时内将所得混合物冷却至室温, 于室温放置 5 小时析出结晶, 滤集结晶, 然后用丙酮: 水为 1:3 的混合液 100ml×3 洗涤, 20°C 真空干燥至水份 4~6%, 得标题结晶 90.2g。该结晶的红外吸收、比旋度、热重分析、热差分析、X—射线衍射特征已在前面列举。

(二) 本发明新的阿齐红霉素结晶的制备 (方法二)

将阿齐红霉素 (100g, 水含量 3.5%, 基本上按美国专利 US

4,517,359 制备) 在 20℃溶于 500ml 丙酮, 在 1 小时内随搅拌往其中滴加 500ml 水。然后再缓慢搅拌 5 小时, 析出结晶。滤集结晶, 用丙酮: 水为 1: 3 的混合液 100ml×3 洗涤, 20℃真空干燥至水份 4—6%, 得标题结晶 92.2g。该结晶的红外吸收、比旋度、热重分析、热差分析、X—射线衍射特征同上。

三. 制备实施例—制剂的制备

本发明新的阿齐红霉素结晶由于其流动性好, 可方便地直接用于胶囊剂的制备:

[处方]

O [®] 胶囊	1000 粒
阿齐红霉素	250g (按含量折纯计算)
滑石粉	7.5g

将阿齐红霉素与滑石粉混合均匀, 过 30 目筛, 分装于胶囊中, 使每个胶囊含阿齐红霉素折纯 250mg。